blog.naver.com

케톤체 치료(4): 케톤증과 행복감, 시냅스 가소성(synaptic plasticity)

ranman 2016. 6. 28. 18:41

ketogenic diet 실

케톤체 치료(4): 케톤증과 행복감, 시냅스 가소성(synaptic plasticity)

494) 케톤체 치료(4): 케톤증과 행복감, 시냅스 가소성

2016년 06월 16일/Weblog

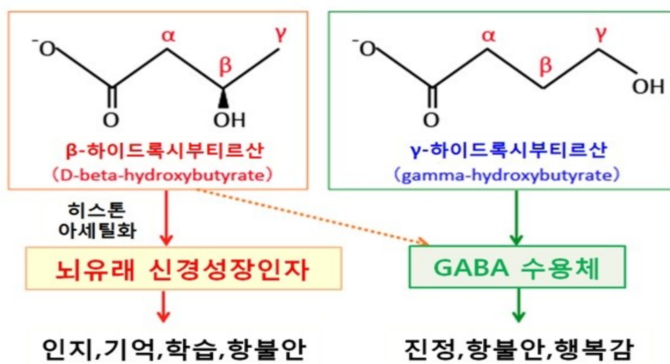


그림: β-하이드록시부티르산과γ-하이드록시부티르산은 수산기의 위치가 다른 이성체의 관계에있다. γ-하이드록시부티르산은 GABA(γ-아미노부티르산) 수용체에 작용하여 진정, 항불안, 행복감을 일으킨다. β-하이드록시부티르산도 GABA 수용체에 약하게 작용하여 가벼운 진정, 항불안, 행복감의 작용을 나타낸다. 또한 β-하이드록시부티르산은 히스톤탈아세틸화 효소 억제작용이 있고, 히스톤 아세틸화에 의한 유전자 발현 유도작용에 의해 뇌 조직에서 뇌유래 신경영양인자(Brain-derived neurotrophic factor: BDNF)를 늘리는 것에 의해 인지와 기억, 학습능력을 높이거나, 항불안 작용을 나타낸다.

494) 케톤체 치료(4): 케톤증과 행복감, 시냅스 가소성(synaptic plasticity)

【케톤증은 쾌감으로 된다?】

1주 이상의 장기간의 단식을 하면,β-하이드록시부티르산의 혈액농도는 6~8mM 수준으로 됩니다. 그러나 물 이외에는 아무것도 먹지 않는 것은 고통이며, 체중이 줄고, 체지방뿐만 아니라 근육량도 감소되기 때문에 체력도 저하하고, 단점이 많다고 말할 수 있습니다.

초저탄수화물 고지방식인 케톤식이요법으로 MCT오일을 많이 섭취하고 케톤 서플리먼트(β-하이드록시부티르산 미네랄염 등)을 병용하면, 매일 식사를 하면서 체중을 줄이지 않고, β-하이드록시부티르산 혈중농도를 3~6mM 정도에 올릴 수 있습니다. (493화 참조)

운동을 하고 있으면, 체지방은 줄어도 근육량은 증가합니다. 실제로 확실히 근육질의 체격으로 됩니다. 케톤체는 근육량을 늘리는 효과가 있습니다. (388화 참조)

케톤식이요법의 경우, β-하이드록시부티르산을 1~3mM 정도 유지하는 수준의 식사는 비교적 쉽게 할 수 있습니다. 그러나 3~6mM 정도로 유지하려고 하면 MCT오일이나 케톤 서플리먼트의 양을 늘려야 할 필요가 있고, 위장에 부담이 되어, 복통과 위가 더부룩함, 설사 등의 불쾌한 위장증상을 일으키는 부작용도 있고, 그 실시가 어려운 경우도 있습니다.

나 자신은 평소에는 β-하이드록시부티르산을 1-3mM 정도로 유지하는 수준의 케톤식이요법을 실천하고 있습니다만, 일주일에 2회 정도의 빈도로, β-하이드록시부티르산의 혈중농도를 3mM 이상으로 10시간 이상 유지하는 것을 시도하고 있습니다. 구체적으로는 493화에 소개한 바와 같이, 케톤식이요법을 실천하면서, 실행일의 이른 아침부터 오후까지, MCT오일 20g~30g을 2~3회, 케톤 서플리먼트(KetoCaNa) 10~20g을 1~2회 섭취함으로써 일시적으로 β-하이드록시부티르산의 농도를 높이고 있습니다.

이것은 위장의 불편한 증상(복통이나 위 더부룩함 등)을 수반하는 것도 많기 때문에, 실시에 주저하는 점도 있습니다. (익숙해지면 설사와 복통이 발생하지 않습니다만, 익숙해지지 않으면 설사와 복통으로 고통스럽습니다.) 그러나 어떤 유혹에 져서, 일주일에 2회 정도 실시하고 있습니다. 그 유혹이라는 것은 β-하이드록시부티르산의 혈중농도를 높이면 "뇌 기능이 좋아진다", "뇌 시냅스 가소성이 향상한다", "안티 에이징 작용과 수명연장이 있다", "심장작용을 좋게 한다", "암을 예방한다"등의 다양한 건강효과가 있는 것과 "케톤증으로 되면 행복감을 얻을 수 있다"는 것 때문입니다.

【단식은 케톤체가 증가하여 행복감을 일으킨다?】

케톤증(ketosis)이 가벼운 행복감을 일으키는 것은 이전부터 보고되었습니다.다음과 같은 논문이 있습니다.

Low-carb diets, fasting and euphoria: Is there a link between ketosis and gamma-hydroxybutyrate(GHB)? (저탄수화물식과단식과 행복감: 케톤증 감마-하이드록시부티르산과의 사이에 관련이 있는가?) Med Hypotheses 2007; 68(2): 268-71.

【요지】

단식이나 저탄수화물식의 초기에 기분이 좋아지고 행복감을 느끼는 것이 경험적으로 알려져 있다. 단식과 저탄수화물식에서 뇌 에너지 원인 포도당의 공급부족을 보충하기 위해, 몸은 케톤체의 생산을 늘리고, 이 케톤체가 늘어난 상태(케톤증)가 행복감을 일으키고 있을 가능성이 지적되었다. 케톤체의 하나인 β-하이드록시부티르산은 불법약물로 알려진 γ-하이드록시부티르산의 이성체의 하나이다. γ-하이드록시부티르산은 알코올이나 모르핀 의존의 치료나 기면증(narcolepsy)관련 cataplexy(탈력발작)의 치료제로 사용되고 있다.

단식이나 저탄수화물식에서 경험하는 가벼운 행복감은 뇌의 β-하이드록시부티르산의 작용 기전이 γ-하이드록시부티르산 작용과 일부 공통하기 때문이라는 가설을 이 논문에서 설명한다. 특히 β-하이드록시부티르산은 γ-하이드록시부티르산과 마찬가지로, γ-아미노부티르산(GABA) 수용체의 약한 부분 아고니스트로서 작용하고, 가벼운 행복감을 일으키는 작용을 주장한다.

이 가설을 검증하는 방법으로 배양세포를 이용한 수용체 결합시험, 생쥐를 사용한 인지기능시험, 인간의 정신기능 테스트 및 기능적인 자기공명 영상법 등으로 설명한다. β-하이드록시부티르산과 γ-하이드록시부티르산 구조의 유사성과 케톤식이요법과 남용약물로서의 γ-하이드록시부티르산은 모두 널리 알려져 있기 때문에, 뇌 신경 전달물질과 정신기능에 대한 β-하이드록시부티르산과 γ-하이드록시부티르산의 공통의 작용을 고려하는 것은 의의가 있다.

뉴런(신경세포)는 여러 화학물질을 통해 상호 커뮤니케이션을 취하면서, 생각과 행동 하나 하나를 결정하고 있습니다. 하나의 뉴런은 다른 다수의 뉴런에서 정보를 받아, 그것을 종합하여 자신의 신호를 보냅니다. 신경세포의 가지와 가지의 결합부위를 시냅스라고 말합니다. 하나의 뉴런은 다른 다수의 뉴런과 시냅스결합에 의해 복잡한 신경세포 네트워크(신경회로)를 형성하고 있습니다. (아래 그림)

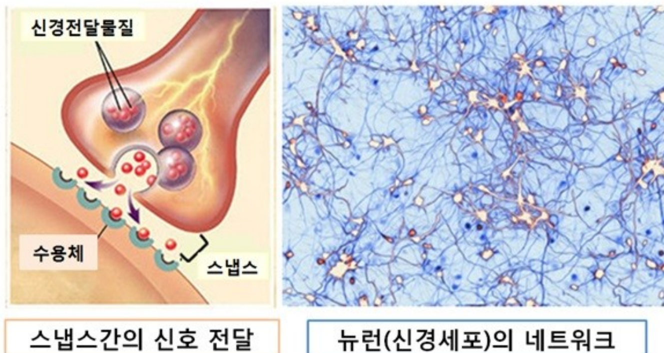


그림:(왼쪽) 뉴런의 결합부위인 시냅스에서 앞 시냅스 신경세포에서 방출된 신경 전달물질이 뒤 시냅스 신경세포의 수용체에 결합함으로써, 시냅스간의 신호가 전달된다. (오른쪽) 다수의 뉴런이 서로 시냅스를 통해 신호를 교환함으로써 뉴런 네트워크(신경회로)를 형성하고 있다.

시냅스간의 신호전달에 작용하는 신경전달물질의 대표가 글루탐산과 γ-아미노부티르산(gamma-aminobutyric acid: GABA)입니다. 이 2가지가 뇌 시냅스 전달의 80% 정도를 담당하고 있습니다.(기타 세로토닌, 노르아드레날린, 도파민 등이 있습니다.)

글루탐산(glutamic acid)은 신경세포의 활동을 활발하게 하는 흥분성 신경전달물질로, γ-아미노부티르산(GABA)는 그 기능을 억제하는 작용이 있습니다. 글루탐산과 γ-아미노부티르산(GABA)은 시냅스 前 세포에서 방출되어, 시냅스 後 세포의 막상에 있는 각각의 수용체와 결합하여 작용을 발휘합니다. GABA는 뇌에서 글루탐산의 α위의 카르복실기가 글루탐산 탈탄산효소와의 반응에 의해 제거되는 것에 의해 생성됩니다.

GABA를 배합한 서플리먼트가 진정효과와 정신안정작용이 있다고 선전되고 판매되고 있지만, GABA는 혈액뇌장벽을 통과하지 않기 때문에, 체외에서 GABA를 섭취해도 신경억제작용을 얻을 수 없습니다. GABA수용체의 아고니스트(작용제)은 진정, 항경련, 항불안 작용을 발휘합니다.

γ-하이드록시부티르산은 GABA수용체에 작용하여 수면작용과 정신안정작용을 발휘하고, 기면증(narcolepsy)과 불면증, 우울증 치료효과가 있고, 미국과 캐나다, 뉴질랜드, 호주, 많은 유럽국가에서는 치료목적으로 인가를 받았습니다. 그러나 일본을 포함한 많은 나라에서 불법약물로 규제되고 있습니다. 일본에서는 2001년에 마약에 지정되어 "마약 및 향정신성 의약품 관리법"에 의해 규제되고 있습니다.

케톤체인β-하이드록시부티르산은 이 불법약물인γ-하이드록시부티르산의 이성체입니다. β-하이드록시부티르산은 가벼운 행복감을 나타내는 작용이 있지만, 그 작용기전이 γ-하이드록시부티르산과 공통되는 부분이 있는 것은 아닌가 하는 가설이 이 논문입니다. 단식이나 케톤식이요법을 행하면 가벼운 행복감과 같은 쾌감을 느낄 수 있습니다. 이 논문에서는 "태고 적부터 인류의 진화 관점에서 고찰하면, 단기간의 단식에 관련된 가벼운 행복감은, 음식이 없다는 불안감을 줄이고, 음식을 찾는 행동을 추진하는 작용이 있을지도 모른다."라고 말하고 있습니다.

케톤식이요법으로 생산되는 케톤체는 아세토초산, β-하이드록시부티르산, 아세톤이 포함되지만, β-하이드록시부티르산은 케톤기가 수산화되어 있어, 엄밀하게는 케톤체가 아니라 수산화된 짧은사슬지방산입니다.

짧은사슬지방산인 낙산(부티르산)이 수산화된 것으로, 낙산과 비슷한 생리활성(히스톤 탈아세틸화효소 억제작용 등)을 가지고 있습니다. 2~3일 단식에서 β-하이드록시부티르산의 혈중농도는 1~2mM 수준으로 상승하고, 아세토초산과 함께 뇌 에너지원으로 이용됩니다.

단식이나 저탄수화물식에서 경험하는 가벼운 행복감의 발생 메커니즘에 관해서는 몇 가지 설명이 주장되고 있습니다. 예를 들어, "아세토초산은 에탄올과 같은 명정(drunkenness)작용을 나타낸다"라는 논문이 있습니다. (Bloom WL. Metabolism 1959; 8: 214-20.)

아세톤의 대사산물인 이소프로필 알코올(isopropyl alcohol)이 신경조직에 축적하는 것이, 단식에 따른 신비적 또는 환각적인 감각을 일으키고 있을 가능성도 보고되었습니다. 이 논문에서는 β-하이드록시부티르산은 γ-하이드록시부티르산과 비슷한 구조이므로, γ-하이드록시부티르산의 정신작용 메커니즘과 공통되는 부분이 있을 가능성을 가설로 보고하고 있습니다.

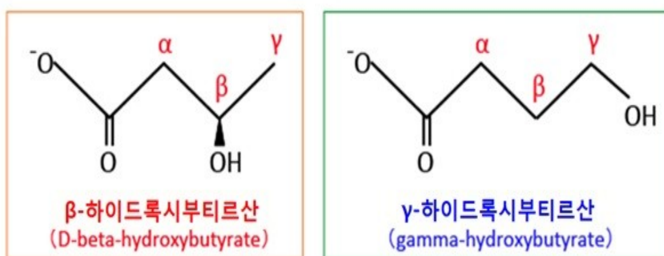


그림: β-하이드록시부티르산과 γ-하이드록시부티르산은 수산기의 위치가 다른 이성체의 관계에 있다.

즉, γ-하이드록시부티르산은 γ-아미노부티르산(GABA) 수용체에 작용하여 행복감 등의 정신작용을 발휘하는 것으로 알려져 있습니다. β-하이드록시부티르산은 γ-하이드록시부티르산과 마찬가지로, γ-아미노부티르산(GABA) 수용체의 약한 부분 아고니스트로서 작용하여 가벼운 행복감을 일으키는 작용을 이 논문은 주장하고 있습니다. β-하이드록시부티르산은 GABA 수용체의 아고니스트로서 작용하는 것 외에, 글루탐산과 GABA의 생산이 항진하는 것에 의해 γ-하이드록시부티르산과 비슷한 작용을 나타낼 가능성도 지적되었습니다.

β-하이드록시부티르산이 해마의 뇌유래 신경영양인자(brain derived neurotrophic factor: BDNF)의 생산을 높이는 효과가 보고되었습니다. BDNF는 불안과 우울증 증상을 완화하는 작용이 있습니다(후술).

케톤체인 β-하이드록시부티르산은 GABA 수용체의 약한 아고니스트로서 작용하기 때문에, β-하이드록시부티르산의 혈중농도를 높일수록 행복감이 증강되는 것 같습니다. 다소 불쾌한 위장증상이 있어도, MCT 오일과 케톤 서플리먼트를 사용하여 혈중 케톤체를 높이는 것을 자연스럽게 원하는 것은 그런 쾌감을 얻고 싶은 욕구가 동기가 되는지도 모릅니다.

조깅을 하는 사람이 '러너스하이(runner's high)'를 경험하면 멈출 수 없게 되는 것과 비슷합니다. 러너스하이는 장시간의 달리기를 할 때 경험하는 환각상태로, 뇌내 마약인 β-엔돌핀과 내인성 칸나비노이드인 아난다미드(anandamide)의 분비가 항진하여 쾌감을 얻고 있다고 생각할 수 있습니다.

【단식의 의미】

단식이라는 것은 먹는 물을 제외한 모든 음식 또는 특정 음식의 섭취를 일정 기간 끊는 것입니다. 그 목적이나 방법은 다양하지만, 세계의 많은 종교에서 단식이 행해지고 있습니다. 음식을 끊는 것에 의해 인간의 욕망을 제어하고, 정신 집중을 도와 높은 종교적 경지에 도달할 수 있습니다.

질병의 치료목적으로도 예로부터 단식요법은 행해지고 있습니다. 고대 그리스 시대의 의사인 히포크라테스는 다양한 질병 치료에 단식이 효과가 있는 것을 설명하였습니다. 히포크라테스는 "단식을 하면 몸의 치유력이 높아져 질병이 치료하기 쉬워진다"고 말하고 있습니다만, 히포크라테스는 약 2500년 전의 사람으로 서양의학의 초석을 만들었다고 해서 "醫聖"이나 "의학의 아버지"라고 부르고 있습니다.

약이 듣지 않는 난치성 간질의 치료에 단식이 효과적인 것으로 알려져 있습니다. 암과 기타 다양한 난치병의 식이요법으로도 단식과 금식이 시도되고 있습니다. 단식을 하면 체지방이 연소하여 케톤체(아세토초산과β-하이드록시부티르산)이라는 물질이 생깁니다. 이 케톤체에는 항염증 작용과 세포 보호작용이 있습니다.

또한 단식을 하면 세포의 오토퍼지(자가포식작용)이 항진하여, 세포 내에 축적된 이상 단백질을 분해하여 제거하여줍니다. 즉, 세포를 젊게 하고 치유력을 높이는 효과가 있습니다.

단식은 fasting(starvation)이라고 부르고, 질병의 치료목적으로 연구되고 실천되고 있습니다. 질병의 치료 목적으로 장기간(2~4주 정도) 단식하는 방법과 건강증진을 목적으로 1주일에 1~2 일 정도 단식하는 방법, 1일 내지 수일 간격으로 1일 단식하는 간헐적 단식 등 다양한 방법으로 행해지고 있습니다.

단식이라는 것은 생물에게는 죽느냐 사느냐의 강한 스트레스가 되므로, 몸은 최대의 방어 모드로 들어갑니다. 평소 세포분열을 행하고 있는 세포도 일시적으로 증식을 중지하거나 분열속도를 저하시키고, 다양한 스트레스와 독성에 대한 저항성을 높이는 단백질의 합성을 촉진시킵니다. 즉 단식을 행하면 물질을 합성하는 동화작용과 세포를 분열시키는 작용을 가진 호르몬과 성장인자(인슐린과 인슐린유사성장인자 등)은 감소하고, 스트레스에 대한 저항력을 높이는 유전자의 발현은 증가합니다.

효모의 실험에서는 활성산소와 항암제에 대한 저항성은 영양기아(단식)에 의해 10배 이상 높아지는 것으로 보고되었습니다. 단식은 인슐린과 인슐린유사성장인자-1(IGF-1)의 발현을 저하시킵니다. 마우스 실험에서, 72 시간 단식에서 혈중 IGF-1 농도가 70% 감소하고, IGF-1의 활성을 억제하는 IGF 결합단백질-1(IGFBP-1)의 농도는 11배 증가했습니다. IGF-1의 혈중농도가 70~80% 감소했던 마우스에서는 항암제에 의한 세포독성에 대해서 저항성을 나타냈습니다. 항암제치료 전에 2일간의 단식을 행하면 부작용이 적은 것으로 보고되었습니다. (391화 참조)

수명 연구에서는 성장호르몬/IGF-1 신호전달체계의 억제는 스트레스 저항성을 높여, 수명연장효과를 나타내는 것이 많은 실험모델에서 나타났습니다. 예를 들어, IGF-1 신호전달체계가 결핍한 동물은 수명이 길고, 스트레스에 대한 저항성이 높은 것으로 보고되었습니다. 즉, 단식은 인슐린과 IGF-1 신호전달체계의 억제에 의해 스트레스 저항성이 증가하고, 수명을 연장 메커니즘이 작동하는 것으로 간주됩니다.

칼로리 제한이 수명을 연장하는 효과는 많은 연구에서 확인되었습니다만, 이 효과도 단식과 비슷한 메커니즘입니다. 단식과 칼로리 제한을 장기간 행하는 것은 고통을 수반합니다. 단식과 칼로리 제한과 유사한 효과를 얻을 수 있는 쉬운 방법이 있으면 유용합니다. 그 하나의 방법으로 MCT오일을 많이 쓴 케톤식이요법과 케톤 서플리먼트의 병용과, 가끔 하루 정도의 쁘띠(petit) 단식은 유효할지도 모릅니다.

【두뇌는 단련할 수 있다】

"뇌 가소성(brain plasticity)'이나'시냅스 가소성(Synaptic plasticit)'이라는 신경과학분야의 용어가 있습니다. "가소"는 사전에 따르면 "부드럽고 형태를 바꾸기 쉬운 것"이라고 설명되어 있습니다. "뇌 가소성'이나 '시냅스 가소성'이라는 것은 '뇌 신경 네트워크를 바꿀 수 있다"라는 것입니다.

전술한 바와 같이 시냅스는 뉴런(신경세포)과 뉴런 또는 신경과 효과기세포(effector cell)와의 접합부위의 것으로, 이 시냅스 사이에는 약 20nm의 간격이 있고, 신경전달물질(글루탐산, γ-아미노부티르산, 도파민, 아세틸콜린, 노르아드레날린 등)에 의해 자극이 전달됩니다. 다수의 뉴런의 연결(시냅스)에 의해 뇌 기능을 지지하는 "신경 네트워크(신경회로)"가 형성되어 있습니다.

뇌가 정보를 가져 오면 뉴런 간의 활동이 일어납니다. 그 활동이 거듭 될수록 신경세포끼리의 연락이 강해져 신호가 전달하기 쉬워지고, 뉴런 사이의 결합이 생겨갑니다. 이렇게 하여 새로운 정보가 기억으로 정착해 갑니다. 이 시냅스 가소성은 뇌 성장단계에서의 학습과 기억의 강화에 관여합니다.

20세기 동안, 뇌 신경네트워크는 청소년기에 완성된 후에는 바꿀 수 없다는 것이 신경과학의 상식이었습니다. 그러나 1998년에 뇌 해마의 신경세포가 분열하고 증식하는(신경조직발생: neurogenesis) 것이 증명되었습니다. 해마는 기억과 학습에 관련된 영역입니다. 즉, 신경회로는 자극(입력)에 의해 발달하면서 형성되고, 성인이 될 때까지 일단 완성되지만, 성인이 된 후에도 외부입력에 응답하여 뇌 신경회로는 계속 변화하고 있습니다. 즉, 성인이 되어도 뇌는 발달하고, 능력을 높일 수 있는 것입니다.

시냅스 가소성은 아포토시스에 의한 신경세포의 감소와 신경세포의 신생과 발아에 의한 시냅스 접합부의 증가라는 물리적 변화와 장기강화(long-term potentiation)라는 신호의 길이 좋아진다는 생리적 변화에 의해 발생합니다. 뇌가 정보를 가져 오면 뉴런 간의 활동이 일어납니다. 그 활동이 거듭 될수록, 신경세포끼리 강하게 결합하게 되고, 신호가 전달되기 쉬워집니다. 이렇게 하여 뉴런간의 결합이 생겨 갑니다. 이렇게 하여 새로운 정보가 기억으로 정착해 가고 있습니다. 이러한 메커니즘이 장기강화입니다.

뇌 가소성이 높다는 것은 새로운 기능을 획득하는 성질, 새롭게 획득한 기능을 유지하는 성질이 뛰어나다는 것입니다. 즉, 학습기능과 기억력이 높은 상태를 의미합니다.

【운동은 뇌유래 신경영양인자의 생산을 높여 시냅스 가소성을 증강한다】

학습과 기억형성 프로세스, 신체활동은 서로 독립하고, 다른 기관시스템에 의해 행해지고 있다고 일반적으로 생각되었습니다. 그러나 진화의 관점에서 고찰하면 동물이 생존하기 위해서는, 이러한 프로세스는 서로 밀접하게 관련될 필요가 있다고 생각됩니다. 즉, 절박한 위험에 대응하기 위해 신체활동을 높일 필요가 있습니다. 급박한 위험에 반응하는 것은 달리는 것을 필요로 할뿐만 아니라, 위험의 위치와 주변 상황을 적격으로 파악하고, 위험을 피하는 방법을 학습하고, 그 새로운 스트레스에 적응하기 위해 기억과 학습이라는 뇌 기능을 강화해야 합니다.

운동은 뇌 혈액순환을 좋게 하고, 인지기능을 높이는 등 많은 유용한 작용이 있습니다. 운동은 혈액순환을 좋게 하고, 몸의 대사를 활발하게 하고, 기분을 상쾌하게 하여, 스트레스를 완화하고, 편안하고 쾌적한 수면을 통해 몸의 치유력을 향상시킵니다. 운동에서는 신체적인 이점과 동시에 큰 심리적 변화도 일으킵니다. 규칙적으로 운동하는 사람은 운동하지 않은 사람에 비해 사고방식이 유연하게 되기 쉽고, 자기 충족감이 높고, 우울증 감정도 감소합니다. 우울증 감정은 건강유지에 나쁜 영향을 미치므로, 규칙적인 운동을 통해 우울증에서 벗어나는 것은 심신을 건강한 상태로 가져 가고, 면역력에도 좋은 영향을 줍니다.

운동이 인지기능을 좋게 하는것도 잘 알려져 있습니다. 운동이 뇌 가소성을 높여, 인지기능 등 뇌 기능을 높이는 메커니즘의 하나로서 뇌유래 신경영양인자(Brain-derived neurotrophic factor: BDNF)의 관여가 지적되었습니다. 뇌유래 신경영양인자(BDNF)는 신경세포의 회로를 구축하고 유지하는 기능이 있습니다. BDNF는 신경세포를 새로 생성시키고, 시냅스 결합을 증가시켜 학습과 기억형성 능력을 향상시킵니다.

학습과 기억형성의 프로세스는 뇌유래 신경영양인자가 중요한 역할을 하고 있습니다. 뇌유래 신경영양인자는 신경을 증식시켜, 새로운 시냅스를 만드는 것에 의해서 학습과 기억기능을 높이는 것입니다. 신체활동과 신경활동은 뇌에서

뇌유래 신경영양인자(BDNF) 유전자의 발현이 현저하게 항진합니다. 그 결과 운동은 학습기능과 기억형성의 능력을 향상시킬 수 있습니다.

【β-하이드록시부티르산은 뇌유래 신경영양인자의 생산을 증가시킨다】

"운동이 학습기능과 기억형성 능력을 높인다"라는 사실은 잘 알려져 있지만, 운동과 BDNF 유전자 발현의 관계에 대한 분자 메커니즘은 알 수 없습니다. 최근의 연구에서, 운동으로 해마의 β-하이드록시부티르산이 늘어나고, 뇌유래 신경영양인자(BDNF)를 늘려서, 인지기능과 학습능력을 높이는 기전이 보고되었습니다. 다음과 같은 논문이 있습니다.

Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor(BDNF) through the action of the ketone body β-hydroxybutyrate(운동은 케톤체인 β-하이드록시부티르산의 작용에 의해 뇌유래 신경영양인자의 발현이 항진한다) Elife.2016 Jun 2; 5.pii: e15092. doi: 10.7554/eLife.15092 [Epub ahead of print]

【요지】

운동은 뇌에서 좋은 반응을 일으킨다. 이 반응에서는 인지기능을 향상시켜 또한 우울증이나 불안을 완화하는 작용이 있는 뇌유래 신경영양인자(BDNF)의 증가가 관여하고 있다. 그러나 신체적 운동이 뇌의 BDNF 유전자의 발현을 유도하는 메커니즘에 대해서는 충분히 해명되어 있지 않다.

히스톤 탈아세틸화효소 억제제의 약효용량으로BDNF 유전자의 발현이 항진한다.이 연구에서는 운동 후에 분비되는 내인성 분자가 생쥐의 BDNF 유전자의 발현을 항진하는 것을 밝혔다. 장기간 운동에 의해 생산이 증가하는 대사산물인 β-하이드록시부티르산이 BDNF 유전자의 프로모터 활성을 증강했다. β-하이드록시부티르산은 BDNF 프로모터에 선택적으로 작용하는 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)인 HDAC2 및 HDAC3에 작용하는 것을 밝혔다. 또한 뇌실 내에 β-하이드록시부티르산을 직접 주입하면 해마의 BDNF 유전자 발현이 항진했다. 전기생리학적 실험에 의해, β-하이드록시부티르산은 신경전달물질의 방출을 늘렸지만, 이 작용은 뇌유래 신경영양인자 수용체(TrkB)에 의존하고 있었다. 이러한 결과는 운동이 PDNF(뇌유래 신경영양인자)의 발현을 유도하는 메커니즘을 명확하게 하고 있다.

이 실험에서는 마우스를 1마리씩 케이지에 넣고, 운동그룹(running wheel 있음)와 비운동그룹(running wheel 없음)에서 30일간 사육하였습니다. Running wheel이라는 것은 마우스를 운동시키는 '쳇바퀴'로, 마우스는 운동 좋아해서, 이를 케이지에 넣어두면 자발적으로 매일 10킬로미터 이상 달리는 것 같습니다. 이 쳇바퀴를 넣지 않은 케이지 마우스는 운동하지 않는 것으로 됩니다.

그 결과 운동을 하는 마우스는 뇌 해마의 BDNF유전자의 발현량이 증가하고 있는 것으로 밝혀졌습니다. 또한 해마의 β-하이드록시부티르산 농도도 높아지고 있었습니다. β-하이드록시부티르산은 클래스I 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하는 작용이 있습니다. (322화 참조) 이 논문에서는 β-하이드록시부티르산을 뇌실에 직접주입하면 BDNF 유전자의 발현이 항진하는 것을 확인하고 있습니다.

운동을 하면 β-하이드록시부티르산의 생산이 늘고, β-하이드록시부티르산은 히스톤 탈아세틸화효소를 억제하여 히스톤 아세틸화가 항진합니다. 그 결과 BDNF유전자의 발현이 유도된다는 메커니즘을 주장하고 있습니다(아래 그림 참조).

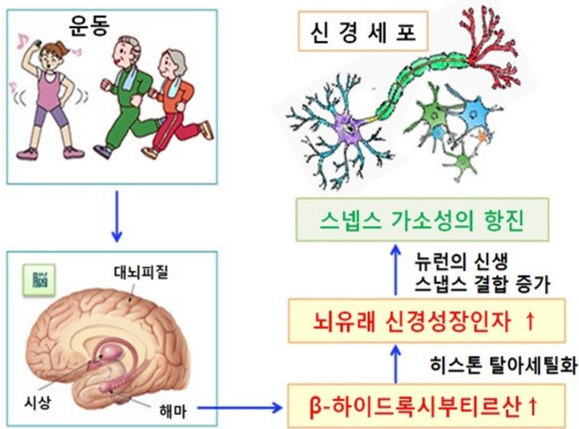


그림: 운동은 뇌(특히 기억과 학습에 관여하는 해마와 대뇌피질)에서 β-하이드록시부티르산의 생산을 늘리고, β-하이드록시부티르산은 히스톤 탈아세틸화효소 억제작용에 의해 히스톤을 아세틸화하여, 뇌유래 신경영양인자의 생산을 늘린다.뇌유래 신경영양인자는 신경세포를 신생과 시냅스 결합을 증가시켜 시냅스 가소성이 항진하고 학습기능과 기억형성의 능력을 높인다.

운동은 해마의 BDNF(뇌유래 신경영양인자) 수준을 증가시켜 우울한 기분을 완화합니다. BDNF는 가소성과 시냅스 형성을 높여, 신경퇴행성을 감소시킵니다. β-하이드록시부티르산이 히스톤 탈아세틸화효소 억제작용에 의해 시냅스 형성이 항진하는 것은 학습기능과 기억을 향상시킬 수 있습니다. β-하이드록시부티르산의클래스I의 히스톤 탈아세틸화효소에 대한 50%억제농도(IC_{50})는 약 2~5mM 것으로 보고되었습니다. 즉, β-하이드록시부티르산을 2mM 이상으로 높이면 높일수록 뇌유래 신경영양인자의 발현이 증가하여 학습과 기억 기능이 향상됩니다. 즉, 머리가 좋아집니다.

아세틸-CoA를 늘리는 아세틸-L-카르니틴을 함께 사용하면 케톤체의 생산을 높일 수 있습니다. (313화 참조) 나이아신(비타민 B3)은 BDNF와 수용체 TrkB의 발현을 늘린다는 보고도 있습니다. β-하이드록시부티르산의 유전자는 cAMP로, 발현이 활성화하므로 cAMP를 늘리는 카페인도 유용합니다. 커피와 녹차를 많이 마시면 케톤체 생산능력을 높일 수 있습니다.

뇌 해마의 뇌유래 신경영양인자를 늘리는 방법으로 규칙적인 적당한 운동 + 케톤식이요법 + MCT오일 + 케톤 서플리먼트 + 아세틸-L-카르니틴 + 나이아신 + 커피(또는 녹차)은 학습기능과 기억력을 높이는 방법으로 유효하다고 말할 수 있습니다. 알츠하이머병과 파킨슨병 등 각종 신경퇴행성 질환의 치료에 적극적으로 활용하는 근거로는 충분합니다.

【운동과 칼로리 제한과 활발한 지적활동은 시냅스 가소성을 높인다】

인지기능과 시냅스 가소성은 뇌유래 신경영양인자(BDNF)에 의해 영향을 받고, BDNF신호체계는 많은 신경퇴행성 질환이나 정신질환에서 저하하고 있습니다. BDNF의 저하는 우울증 상태로 되고, 항우울제 치료에서 BGNF은 증가하는 것으로 보고되었습니다. 운동은 뇌에서 BDNF의 발현을 항진하고, 인지기능을 높여, 우울증을 경감한다고 설명되어 있습니다. 운동은 신경퇴행성 질환이나 정신질환을 개선하는 메커니즘 중 하나가 BDNF인 것으로 알려져 있습니다.

전술한 바와 같이, 동물실험에서 운동은 BDNF 유전자인 mRNA 발현을 늘리는 것이 보고되었습니다. 많은 뇌 영역에서 증가하지만, 특히 해마와 대뇌피질에서 증가합니다. 운동은 해마에서케톤체인 β-하이드록시부티르산농도를 높였습니다. β-하이드록시부티르산은 신경세포의 에너지원이 되는 동시에 히스톤

탈아세틸화효소 억제작용에 의해, BDNF유전자의 발현이 항진하는 작용이 지적되었습니다. 성인기에 정기적으로 운동을 하는 사람은 파킨슨병이나 알츠하이머병에 걸리기 어려울 것으로 나타났습니다.

공복에 몸과 뇌가 기능하지 않으면 생존할 수 없습니다. 현대인과 애완동물과 가축은 자유롭게 언제든지 먹는 것이 보장되어 있습니다. 그러나, 우리의 원시조상이나 야생동물은 굶주림을 끊임없이 경험하는 삶을 살고 있습니다. 예를 들어, 야생의 육식동물이 먹이를 먹는 것은 하루에 1회이거나 며칠에 한 번이거나 더욱 간격을 있을 수도 있습니다. 킹펭귄과 황제펭귄은 매년 3~6개월간 단식하고 있습니다. 세계의 초식동물도 음식이 없는시기를 항상 경험하고 있습니다. 예를 들어, 북극지역의 순록은 긴 겨울 동안, 거의 음식이 없는 상황에서 살고 있습니다. 반대로 아프리카와 호주에서는 여름 가뭄시기에는 음식이 없어지게 됩니다. 현대인도 개발도상국에서는 기아를 종종 경험합니다.

뇌 신경의 시냅스 가소성을 높이는 방법으로 운동과 칼로리 제한, 지적활동이 유효합니다. 통상 실험에 사용되는 쥐 및 마우스는 먹이는 자유롭게 먹을 만큼 먹고, 케이지에는 쳇바퀴(running wheel)도 없고, 운동할 수 있는 상황도 아니고, 하나의 케이지에 4~5마리 정도의 소그룹으로 생활하고 있습니다. 이러한 상태를 영어로 couch potato라고 부르고 있습니다. 소파에 potato처럼 누워 텔레비전만보고있는 것을 의미합니다. 야생동물에 비하면, 운동부족으로 과식으로 지적인 자극도 부족한 상태입니다.

쳇바퀴를 사용할 수 있게 하면 마우스나 쥐는 하루에 10~20km에 달하는 러닝을 자발적으로 합니다. 그리고 이러한 운동을 하는 마우스 및 쥐는 해마의 시냅스 가소성이 항진하고, 기억과 학습기능이 좋아집니다. 운동은 해마의 신경세포의 증식도 항진합니다. 일반적으로 노화에 따라 학습과 기억기능은 쇠퇴하지만, 운동을 하면 노화에 따른 뇌 기능 저하는 막을 수 있습니다.

식사의 칼로리 제한도 학습과 기억기능을 향상시키는 것이 밝혀졌습니다. 예를 들어, 3개월령 마우스를 12개월 동안 칼로리 제한을 행하면 학습과 기억기능을 평가하는 다양한 시험에서, 대조군에 비해 성적이 현저하게 좋았다는 보고가 있습니다. 운동과 칼로리 제한은 신경 가소성의 개선에서 가산(상가)적으로 작용하는 것이 나타났습니다. 즉, 먹이의 칼로리를 줄이고 runnig wheel로 운동시키면 학습과 기억기능은 분명히 좋아졌다는 보고가 있습니다. 해마의 시냅스 밀도도 항진하고 있었습니다. 즉, 적게 먹고 더 오래 운동하면 머리가 좋아진다는 것입니다.

지적자극을 늘리는 방법도 시냅스 가소성을 향상시킵니다. 마우스 실험에서 케이지를 1㎡ 정도로 늘리고, 그 안에 renning wheel뿐만 아니라, 다수의 등판기구나 땅굴, 장난감 같은 것을 넣고 사육하면 지적활동을 자극할 수 있습니다. 이러한 환경에 넣으면 마우스는 불안과 우울증과 같은 증상이 없어지고, 다양한 학습과 기억 시험에서 좋은 결과를 내는 것으로 나타났습니다.

노화에 따른 인지기능의 저하를 막기 위해서는, 운동과 칼로리 제한, 지적자극이 유효합니다. β-하이드록시부티르산의 혈중농도를 높이는 케톤식이요법도 시냅스 가소성을 높여 기억과 학습기능을 높이는데 효과적입니다.

福田 一典(문의: info@f-gtc.or.jp)

銀座東京クリニック